

a sign of latent hypertension. *BMJ*. 2003; 20: 989–1000.

40. Mangos G.J., Spaan J.J., Pirabhabhar S., Brown M.A. Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy. *J. Hypertens.* 2012; 30 (2): 351–358.

41. Männistö T., Mendola P., Väärasmäki M. et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013; 127 (6): 681–690.

42. Melchiorre K., Sutherland G.R., Liberati M., Thilaganathan B. Preeclampsia is associated with persistent postpartum cardiovascular impairment. *Hypertension*. 2011; 58 (4): 709–715.

43. Moreira L.B., Gus M., Nunes G. et al. Association between pregnancy-related hypertension and severity of hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2009; 23 (6): 415–419.

44. Robbins C.L., Dietz P.M., Bombard J., Valderrama A.L. Gestational hypertension: a neglected cardiovascular disease risk marker. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204 (4): 336, e1–9.

45. Roberts J.M., Pearson G.D., Cutler J.A. National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens. Pregnancy*. 2003; 22 (2): 109–127.

46. Romundstad P.R., Magnussen E.B., Smith G.D., Vatten L.J. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation*. 2010; 122 (6): 579–584.

47. Sabour S., Franx A., Rutten A. et al. High blood pressure in pregnancy and coronary calcification. *Hypertension*. 2007; 49: 813–817.

48. Sadykova A., Shamkina A. Influence of the history of gestational hypertension on total cardiovascular risk in menopausal women. *J. Hypertens.* 2012; 30 (e-Suppl. A): 243.

49. Samuels-Kalow M.E., Funai E.F., Buhimschi C. et al. Prepregnancy body mass index, hypertensive disorders of pregnancy, and long-term maternal mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197 (5): 490, e1–6.

50. Savitz D.A., Danilack V.A., Elston B.,

Lipkind H.S. Pregnancy-induced hypertension and diabetes and the risk of cardiovascular disease, stroke, and diabetes hospitalization in the year following delivery. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 180 (1): 41–44.

51. Smith G.C., Pell J.P., Walsh D. Pregnancy complication and maternal risk of ischemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births. *Lancet*. 2001; 357: 2002–2006.

52. Valdés G., Quezada F., Marchant E. et al. Association of remote hypertension in pregnancy with coronary artery disease: a case-control study. *Hypertension*. 2009; 53 (4): 733–778.

53. Vallejo Vaz A.J., Guisado M.L., Garcia-Junco P.S. et al. Differences in the prevalence of metabolic syndrome and levels of C-reactive protein after puerperium in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Hypertens. Res.* 2010; 33 (10): 1012–1017.

54. Watanabe K., Kimura C., Iwasaki A. et al. Pregnancy-induced hypertension is associated with an increase in the prevalence of cardiovascular disease risk factors in Japanese women. *Menopause*. 2015; 22 (6): 656–659.

55. Wilkins-Haug L., Celi A., Thomas A. et al. Recognition by women's health care providers of long-term cardiovascular disease risk after preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125 (6): 1287–1292.

56. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott J.G. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003; 326: 845–849.

57. Yeh J.S., Cheng H.M., Hsu P.F. et al. Synergistic effect of gestational hypertension and postpartum incident hypertension on cardiovascular health: a nationwide population study. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3 (6).

58. Zhao H.Y., Chen X.W., Niu J.Q. et al. History of pregnancy induced hypertension is linked with increased risk of cardiocerebral vascular events. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012; 40 (8): 45–51.

УДК 616-006: 616-033.2: 616.71-002.4: 615.243.3

© 2017 Спёвак и др.

БИСФОСФОНАТНЫЕ ОСТЕОНЕКРОЗЫ ЧЕЛЮСТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Елена Михайловна Спёвак^{1*}, Андрей Николаевич Цымбал²

¹Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия;

²Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, г. Ставрополь, Россия

Поступила 03.06.2016; принята в печать 27.06.2016.

Реферат

В статье представлен обзор литературы по современному состоянию проблемы бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. В России и за рубежом появляются многочисленные сообщения об атипичном поражении челюстных костей, связанном с приёмом препаратов на основе фосфора или аналогов его соединений, в частности бисфосфонатов. Эта проблема актуальна: если раньше осложнения бисфосфонатотерапии были ограничены единичными клиническими наблюдениями, то теперь их частота, по сведениям разных авторов, достигает 8–27%. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей характеризуется уникальными этиопатогенетическими, клиническими и диагностическими особенностями, отличающими его от других воспалительных, дистрофических, а также ятрогенных заболеваний орофациальной области, поэтому целесообразно его обособление в самостоятельную нозологию, требующую комплексного изучения. Согласно современным данным, бисфосфонатный остеонекроз челюстей — осложнение антирезорбтивной терапии, характеризующееся омертвлением и оголением участка кости, которое сохраняется более 8 нед, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе. Бисфосфонаты относятся к антирезорбтивным веществам, являются мощными ингибиторами разрушения костной ткани, повсеместно применяются для лечения метастатического поражения костей скелета, множественной миеломы, гиперкальциемии у онкологических больных. Однако развитие осложнения в виде остеонекроза челюстей значительно снижает положительный эффект терапии и крайне тяжело переносится пациентами. Сопутствующие остеонекрозу

DOI: 10.17750/KMJ2017-91

гноино-воспалительные процессы околочелюстных тканей, появление стойких свищевых ходов на коже и в полости рта, риск возникновения патологического перелома челюсти ухудшают качество жизни пациентов. Приведённый в статье анализ известных на сегодня данных о бисфосфонатных остеонекрозах челюстей должен привлечь внимание стоматологов-хирургов, челюстно-лицевых хирургов, эндокринологов, онкологов к этой проблеме.

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеонекроз, онкология, метастазы, кость.

BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

E.M. Spevak¹, A.N. Tsybalya²

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

²Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Stavropol, Russia

The article presents review of the literature on the current state of the problem of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. In Russia and abroad there are numerous reports of atypical lesions of the maxilla associated with taking medications on the basis of phosphorus or its analogues, in particular bisphosphonates. This is an issue: if earlier bisphosphonate treatment complications were limited to individual clinical observations, currently their frequency, according to different authors, reaches 8–27%. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is characterized by unique etiopathogenic, clinical and diagnostic features that distinguish it from other inflammatory, degenerative and iatrogenic diseases of orofacial region, so it is reasonable to isolate it into an independent nosology, requiring a comprehensive study. According to current data, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is a complication of antiresorptive therapy, characterized by necrosis and exposure of bone area, which persists for more than 8 weeks, followed by the process progression in the absence of radiation therapy to the head area in history. Bisphosphonates are antiresorptive agents, potent inhibitors of bone tissue destruction, widely used for the treatment of bone metastasis, multiple myeloma, and hypercalcemia in cancer patients. However, the development of complications such as osteonecrosis of the jaw greatly reduces the positive effects of treatment, and extremely bothersome for patients. Osteonecrosis-related pyo-inflammatory processes of admaxillary tissue, the appearance of persistent sinus tracts on the skin and in the mouth, the risk of pathologic fracture of the jaw impair the quality of life of patients. Presented in the article analysis of currently known data about the bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw should attract the attention of dental surgeons, maxillofacial surgeons, endocrinologists, oncologists to this problem.

Keywords: bisphosphonates, osteonecrosis, cancer, metastasis, bone.

Бисфосфонатный остеонекроз челюстей (БОНЧ) — осложнение антирезорбтивной терапии, характеризующееся омертвением и оголением участка кости, которое сохраняется более 8 нед, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия проведения лучевой терапии на область головы в анамнезе [31].

В литературе данная патология впервые описана R.E. Marx в 2003 г. [23]. С этого времени появляются данные об атипичном поражении челюстных костей у пациентов, принимающих бисфосфонаты, с частотой от 8 до 27% [18, 27, 28, 33].

Бисфосфонаты (БФ) — класс препаратов, предотвращающих потерю костной массы, используемых в онкологии для лечения костных метастазов, миеломы, а также вторичной гиперкальциемии у больных со злокачественными новообразованиями. Их применяют также при остеопорозе, болезни Педжета, педиатрическом несовершенном остеогенезе и других болезнях, вызывающих хрупкость костей [36].

БФ — мощные ингибиторы костной резорбции, аналоги пирофосфата, отличающиеся от него центральным атомом углерода вместо атома кислорода (P–C–P- вместо P–O–P-связи) [7]. Классификация БФ на основе замещения азота в боковой цепи в настоящее время наиболее распространена [1].

Виды БФ:

1) незамещённые БФ (клодроновая кислота, этидронат натрия, тилудронат динатрия);

2) аминокислотные бисфосфонаты:

2.1) с одним атомом азота (памидроновая кислота, алендроновая кислота, ибандроновая кислота);

2.2) с азотсодержащими основными гетероциклическими соединениями (ризедроновая кислота, золедроновая кислота).

БФ проникают в костную ткань, концентрируются вокруг остеокластов, создавая при этом высокую концентрацию в лакунах резорбции, связываются с минеральным матриксом кости. Миграция остеокластов замедляется, а их резорбтивная способность снижается. Также БФ вызывают апоптоз остеокластов в зоне костной резорбции [35].

Особую группу больных, которым показана антирезорбтивная терапия, представляют онкологические пациенты с выявленными костными метастазами. На фоне приёма БФ количество метастазов снижается, повышается прочность костной ткани, уходит болевой синдром, уменьшается риск патологических переломов, снижается уровень гиперкальциемии [3]. Однако возникновение осложнения в виде БОНЧ значительно снижает положительный эффект терапии и крайне тягостно переносится пациентами.

В основе патогенеза заболевания, по сообщениям ряда авторов, лежат подавление БФ дифференцировки остеокластов из моноцитов, увеличенный апоптоз остеокластов, стимуляция остеокласт-подавляющего фактора и снижение активности остеокласта, а также антиангиогенные свойства фосфора [24]. В результате возникает глубокая супрессия метаболизма костной ткани, что может привести к её омертвлению и значительно, а порой и необратимо сокращает шансы на восстановление. Таким образом, за счёт повышения прочности кость теряет способность к регенерации. Одна-

ко большинство авторов сходятся во мнении, что пусковым механизмом процесса является также инфицирование кости микрофлорой рта при малейшей травме (Marx R.E., 2003; Calvo de Mora J., 2006; Ruggiero S.L., 2014) [13, 24, 31]. Наиболее часто это происходит при удалении зубов и хирургических вмешательствах во рту [21], повреждении слизистой оболочки нераціонально изготовленными съёмными протезами и искусственными коронками [20], оголением кости в результате заболеваний пародонта [22].

На данный момент наиболее распространена классификация БОНЧ, предложенная Американской ассоциацией хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2009):

– 0-я стадия — возможно отсутствие обнажения некротизированной кости при наличии таких неспецифических симптомов, как зубная боль без одонтогенной причины; ноющая боль в области нижней челюсти, иногда иррадирующая в область височно-нижнечелюстного сустава; боль в области верхнечелюстной пазухи, которая может быть связана с воспалением и истончением её стенки; подвижность зубов с интактным пародонтом; свищевые ходы, не имеющие одонтогенной причины;

– 1-я стадия — обнажение участка некротизированной кости без признаков воспаления и боли;

– 2-я стадия — обнажение участка некротизированной кости, сопровождающееся болью и явлениями воспаления;

– 3-я стадия — обнажение участка некротизированной кости с признаками воспаления, а также один признак или более из следующих: обнажение альвеолярной кости, наличие патологического перелома, свищевой ход на коже, наличие ороантрального или ороаназального сообщения.

В описании типичной картины БОНЧ авторы сходятся в том, что чаще всего единственным достоверным клиническим признаком бывает наличие во рту незаживающего некроза слизистой оболочки с участком обнажённой кости от желтоватого или зеленоватого до тёмно-коричневого цвета [6]. Нижняя челюсть страдает чаще, чем верхняя, ещё реже встречается сочетанное повреждение челюстей [24].

У одних больных процесс остеонекроза протекает с выраженной воспалительной реакцией, сопровождающейся абсцедированием и формированием внутри- и внеротовых свищевых ходов [5], у других жалобы сводятся только к участку оголённой кости во рту и невозможностью по этой причине протезирования [13]. Особую категорию составляют пациенты, у которых воспалительные процессы, осложняющие остеонекроз, принимают вялотекущую форму с частыми обострениями, не имеющими тенденции к стойкому излечению [6].

Отмечают большую вариабельность рентгенологических признаков поражения челюстей: большая протяжённость, не имеющая чётких

границ зон деструкции, многоочаговость с различной локализацией, чередование зон остео-склероза и остеопороза («мыльная пена»), отсутствие демаркационной линии по краям процесса, наличие рентгенологического патологического перелома челюсти, вовлечение в процесс стенок гайморовых пазух, бугров верхней челюсти, крылонёбных отростков основной кости, секвестрация [32]. Не оставляет сомнений необходимость применения у данных пациентов высокотехнологичных методик обследования с минимальной лучевой нагрузкой — магнитно-резонансной томографии, конусно-лучевой компьютерной томографии и ультразвукового исследования [34].

Состояние иммунитета у больных с БОНЧ подвержено влиянию множества факторов. Н. Miyazaki в 2012 г. сделал предположение о ведущей роли лейкопении в возникновении БОНЧ у онкологических больных [26]. Возникновение остеонекроза челюстей у них может быть связано с лекарственно-индуцированной иммунной дисфункцией и повышенной сенсibilизацией к микрофлоре рта [19]. Н.А. Заславская в 2014 г. отметила при БОНЧ снижение факторов местного и общего иммунитета (как клеточного, так и гуморального звеньев) на фоне химио- и лучевой терапии [2].

В описании гистологической картины операционного материала, полученного по поводу БОНЧ, встречается описание как асептического некроза [2], так и некроза с выраженным воспалительным характером изменений в тканях челюсти за счёт инфильтрации лимфоцитами и гранулоцитами [25]. Типичные гистологические результаты представляют собой картину нежизнеспособной кости с окружающими её колониями бактерий и воспалительным клеточным инфильтратом [9].

В настоящее время можно выделить два основных подхода к лечению БОНЧ: консервативный и хирургический. Консервативная терапия [8] предусматривает, прежде всего, назначение пациентам курсовой антибактериальной, симптоматической терапии, ежедневной обработки очагов поражения костной ткани растворами антисептиков, а также тщательное соблюдение гигиены рта. К хирургическим методам относятся кюретаж лунок удалённых зубов, секвестрэктомия, резекция челюсти, в том числе паллиативное лечение — вскрытие и дренирование гнойных очагов, выполнение иммобилизации при патологических переломах челюстей [12].

Некоторые авторы в комплексном лечении БОНЧ с успехом используют крайне высокочастотную терапию [4], озонотерапию [29], эрбиевый лазер [17]. В литературе описаны работы по применению трансплантации костного мозга и стволовых клеток в очаги некроза [14], использованию обогащённой тромбоцитарной плазмы [11] и гипербарической оксигенации [30], добавлению токоферола и пентоксифиллина к стандартной схеме антибиотикотерапии [16], а также

терипаратида — рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона [10].

В профилактике данной патологии основной упор сделан на санацию рта и попытку предотвратить необходимость лечения и удаления зубов во время последующего приёма БФ [25].

Неинвазивные биохимические методы диагностики и мониторинга скелетных нарушений, основанные на определении соотношения и интенсивности процессов образования и разрушения костной ткани, в последнее время стали набирать популярность в связи с простотой и доступностью [15]. Преимущественно специфичными и точными являются маркёры, определяемые в сыворотке крови больного натошак [9]. Остеокальцин, аминокислотный пропептид проколлагена I типа, костно-специфическая щелочная фосфатаза относятся к одним из наиболее доступных и распространённых показателей костеобразования, а С-концевой телопептид — β CrossLaps (CTX) и тартрат-резистентная кислая фосфатаза — к маркёрам костной резорбции.

В вопросах клиники, диагностики и лечения БОНЧ остаётся много неясного, а с увеличением онкологической заболеваемости можно утверждать, что количество пациентов с подобной патологией будет расти. На настоящий момент не разработаны эффективные меры профилактики и прогнозирования клинического течения БОНЧ. Не утверждены нормативная база и алгоритм совместного ведения пациентов врачами различных специальностей, а также весьма слабо действует преемственность между онкологами, эндокринологами и стоматологами, в результате чего возникает ситуация, когда пациент ставится перед фактом уже развившегося осложнения. Не утверждено единой эффективной методики лечения, потому что многое в вопросах патогенеза остеонекроза до сих пор остаётся неясным.

В целом, несмотря на большее количество сообщений об отдельных аспектах патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики БОНЧ и огромный пройденный путь исследований, это заболевание для учёных и клиницистов остаётся на сегодняшний день актуальнейшей проблемой и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жабина А.С. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости. *Практ. онкол.* 2011; 12 (3): 124–131. [Zhabina A.S. The role of bisphosphonates in the prevention and treatment of bone metastases. *Prakticheskaya onkologiya.* 2011; 12 (3): 124–131. (In Russ.)]
2. Заславская Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.Г. Опыт лечения остеонекрозов челюстей у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты, «Деносумаб»). *Cathedra.* 2014; (47): 32–34. [Zaslavskaya N.A., Drobyshev A.Yu., Volkov A.G. Experience of treatment of osteonecrosis of the jaw in patients receiving antiresorptive therapy (bisphosphonates, «Denosumab»). *Cathedra — kafedra. Stomatologicheskoe*

obrazovanie. 2014; (47): 32–34. (In Russ.)]

3. Кондратьев В.Б., Мартынюк В.В., Ли Л.А. Метастазы в кости: осложнённые формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение. *Практ. онкол.* 2000; (2): 41–45. [Kondrat'ev V.B., Martynyuk V.V., Li L.A. Bone metastasis: complicated forms, hypercalcemia, spinal cord compression syndrome, treatment. *Prakticheskaya onkologiya.* 2000; (2): 41–45. (In Russ.)]
4. Слетов А.А., Сирак С.В., Давыдов А.Б. и др. Аппаратный метод лечения переломов нижней челюсти при бисфосфонатных остеонекрозах. *Стоматология для всех.* 2014; (2): 32–36. [Sletov A.A., Sirak S.V., Davydov A.B. et al. Hardware method of treatment in mandibular fractures bisphosphonate osteonecrosis. *Stomatologiya dlya vsekh.* 2014; (2): 32–36. (In Russ.)]
5. Сулейманов А.М., Мингазов Г.Г., Саляхова Г.А. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2012; 7 (2): 112–115. [Sulejmanov A.M., Mingazov G.G., Salyakhova G.A. Bisphosphonate osteonecrosis of gnathic bones. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana.* 2012; 7 (2): 112–115. (In Russ.)]
6. Тарасенко С.В., Дробышев А.Ю., Шипкова Т.П. и др. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Рос. стоматол.* 2012; (2): 3–13. [Tarasenko S.V., Drobyshev A.Yu., Shipkova T.P. et al. Treatment strategy for the patients presenting with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Rossiyskaya stomatologiya.* 2012; (2): 3–13. (In Russ.)]
7. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты: приверженность терапии — залог успешного лечения остеопороза. *Соврем. ревматол.* 2008; (1): 78–81. [Toroptsova N.V., Benevolenskaya L.I. Biophosphonates: adherence to therapy is a pledge of successful treatment for osteoporosis. *Sovremennaya revmatologiya.* 2008; (1): 78–81. (In Russ.)]
8. Agrillo A. Avascular necrosis of the jaws: New therapeutic protocol in the treatment of 30 clinical cases. *J. Cranio-maxillofacial Surg.* 2006; 34 (9): 197.
9. Allen M.R., Ruggiero S.L. Higher bone matrix density exists in only a subset of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015; 13: 212. DOI: 10.1186/s12967-015-0568-z.
10. Bashutski J.D., Eber R.M., Kinney J.S. et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2396–2405.
11. Bocanegra-Perez S., Vicente-Barrero M., Knezevic M. et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2012; 41: 1410–1415. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.04.020>
12. Bottler T., Keller O., Kuttenberger J. Treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Less is more? *J. Craniomaxillofacial Surg.* 2006; 34 (9): 171.
13. Calvo de Mora J. Maxillary necrosis associated with bisphosphonates. Diagnostic, clinical aspects and treatment. *J. Craniomaxillofacial Surg.* 2006; 34 (9): 195.
14. Cella L., Oppici A., Arbasì M. et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med.* 2011; 7: 16.
15. Demers L., Costa L., Lipton A. Biochemical marker and skeletal metastases. *Clin. Orthop.* 2003; 415: 138–147.
16. Epstein M.S., Wicknick F.W., Epstein J.B. et al. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2010; 110: 593–596.
17. Fliefel R., Tröltzsch M., Kühnisch J. et al. Treatment

strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015; 44 (5): 568.

18. Haidar A., Jonler M., Folkmar T.B., Lund L. Bisphosphonate (zoledronic acid)-induced osteonecrosis of the jaw. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2009; 43: 442–444.

19. Kalyan S., Wang J., Quabius E.S. et al. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J. Transl. Med.* 2015; 13: 212. DOI: 10.1186/s12967-015-0568-z.

20. Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J. Arch. Med. Sci.* 2015; 11 (2): 319–324.

21. Kyrgidis A., Vahtsevanos K., Koloutsos G. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4634–4638.

22. Lesclous P., Abi N.S., Carrel J.P. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone.* 2009; 45: 843–852.

23. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2003; 61: 1115–1117.

24. Marx R.E., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2005; 63: 1567–1575.

25. Merigo E., Manfredi M., Meleti M. et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed.* 2006; 77 (1): 109–117.

26. Miyazaki H., Nishimatsu H., Kume H. et al. Leukopenia as a risk factor for osteonecrosis of the jaw in metastatic prostate cancer treated using zoledronic acid and docetaxel. *BJU Int.* 2012; 110: 520–525.

27. Nicolatou-Galitis O., Papadopoulou E., Sarri T. et al. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental

oncology referral center. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2011; 112: 195–202.

28. Ortega C., Montemurro F., Faggiuolo R. et al. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol.* 2007; 46: 664–668.

29. Ripamonti C.I., Cislighi E., Mariani L., Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I–II study. *Oral. Oncol.* 2011; 47: 185–190.

30. Rollason V., Laverrière A., MacDonald L.C. et al. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 26: 2. CD008455. DOI: 10.1002/14651858.

31. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw — 2014 update. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014; 72 (10): 1938–1956.

32. Stockmann P., Hinkmann F.M., Lell M.M. et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin. Oral. Investig.* 2010; 14: 311–317.

33. Tennis P., Rothman K.J., Bohn R.L. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2012; 21: 810–817.

34. Torres S.R., Chen C.S., Leroux B.G. et al. Fractal dimension evaluation of cone beam computed tomography in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Dentomaxillofac. Radiol.* 2011; 40: 501–505.

35. Vitte C., Fleisch H., Guenther H.L. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclastic mediated resorption. *Endocrinology.* 1996; 137: 2324–2333.

36. Watts N.B., Marciani R.D. Osteonecrosis of the jaw. *South Med. J.* 2008; 101: 160–165.

УДК 612.821: 616.12-009.72: 616-072.85

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Вячеслав Викторович Яшуков*

Уральский государственный университет физической культуры, г. Челябинск, Россия

Поступила 30.05.2016; принята в печать 16.06.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2017-95

Статья представляет собой обзор отечественной и зарубежной литературы, содержащий основные сведения по возможностям оценки изменения состояния лимбической системы у кардиологических пациентов в процессе комплексной реабилитации. Рассмотрены вопросы возможной взаимосвязи структур лимбической системы с сердечно-сосудистой системой. Освещены ключевые патогенетические механизмы взаимного влияния вегетативной нервной системы, лимбической и сердечно-сосудистой систем друг на друга. Рассмотрены основные аспекты участия лимбической системы в регуляции психоэмоционального состояния человека. Последовательно дана оценка возможности применения различных методов исследования изменения состояния лимбической системы у кардиологических больных в клинической практике. Разобраны две основные группы методов: общепринятые тест-системы, а также дополнительные инструментальные методы обследования кардиологических больных. Сопоставлены возможности каждого из методов, их достоинства и ограничения применения в клинической практике. Особое внимание уделено освещению вопроса оценки уровня тревоги и депрессии. Кратко рассмотрены кардиоваскулярные тесты. Обращает на себя внимание то обстоятельство,